

Les Toxines

Introduction

Les toxines sont des molécules synthétisées par un organisme et capables de perturber le fonctionnement de certaines cellules, à distance du foyer d'infection.

Les toxines sont également plus ou moins immunogènes : elles sont capables d'induire une réponse immunitaire.

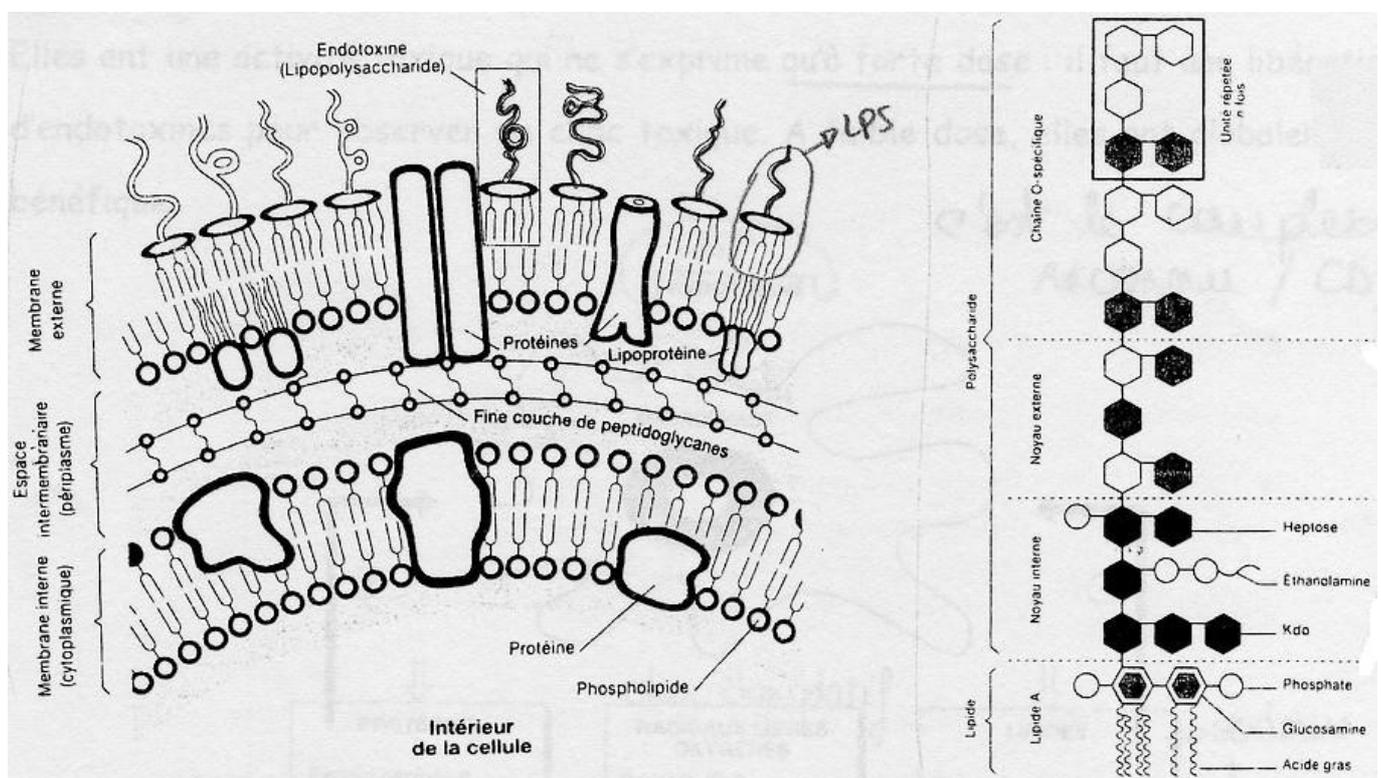
Il existe deux grands types de toxines :

- les endotoxines, faisant partie de LipoPolySaccharide.
- les exotoxines protéiques.

1. Les endotoxines

1) Localisation

Elles se trouvent sur la face *externe* de la membrane *externe* des bactéries Gram (-). Elles sont libérées suite à la lyse des bactéries. Ceci peut intervenir lors d'une septicémie à bacille G(-) traitée massivement par des antibiotiques.



2) Nature chimique et conséquences

Les endotoxines sont de nature lipidique. Elles correspondent au lipide A du LPS. Ceci leur confère des propriétés caractéristiques des lipides :

- Elles sont peu sensibles à la chaleur. On ne peut donc pas les inactiver par chauffage.
- Elles sont peu immunogènes : Il n'y a quasiment pas d'anticorps produits contre les endotoxines. On ne peut donc pas concevoir de vaccins contre elles.

3) Mécanismes d'action - Niveau de toxicité

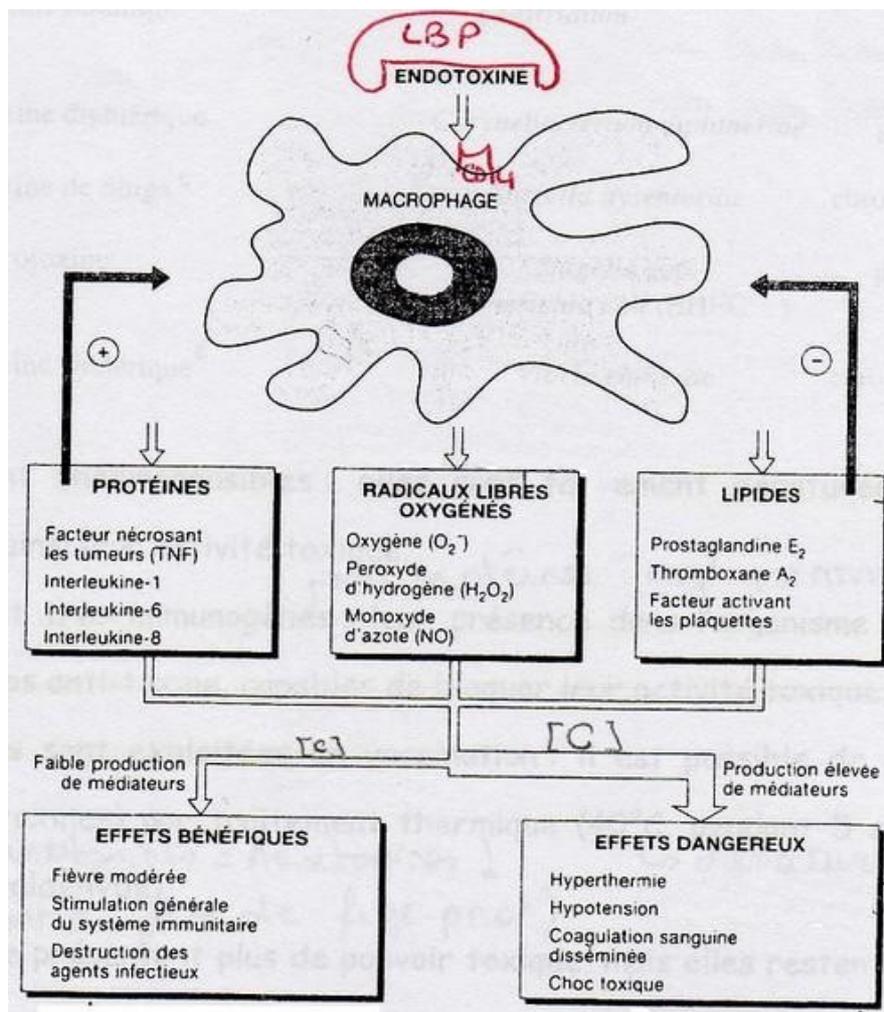
Les endotoxines provoquent un choc toxique, (ou choc endotoxinique ou choc septique) responsable de la mort du patient dans 50% des cas.

Les principaux symptômes observés sont :

- une forte fièvre. Les endotoxines sont très pyrétiques.
- des atteintes vasculaires, avec vasodilatation et augmentation de la perméabilité des vaisseaux, d'où la formation d'oedèmes et une chute générale de la pression artérielle.
- des atteintes de l'hémostase : la dégranulation des plaquettes est activée de façon anarchique dans les vaisseaux, provoquant une « coagulation intravasculaire disséminée ».

Tous ces symptômes sont la conséquence de l'hyperactivation des macrophages : une fois libérée dans le sang, l'endotoxine se lie à une protéine appelée LBP (pour Lipopolysaccharide Binding Protein) et ce complexe se fixerait sur une molécule réceptrice située à la surface des macrophages (CD14). Ceci aurait pour conséquence la libération de nombreux médiateurs de l'inflammation.

Elles ont une activité toxique qui ne s'exprime qu'à forte dose : il faut une libération massive d'endotoxines pour observer un choc toxique. A faible dose, elles ont globalement un effet bénéfique.



2. Généralités sur les exotoxines protéiques

1) Localisation

On distingue 3 types de localisation :

- sécrétées hors de la bactérie: exotoxines vraies (toxines diphtériques, staphylococciques, d'E. Coli...).
- présentes dans le cytoplasme et libérées uniquement lors de la lyse cellulaire: exotoxines cytoplasmiques (représentent 25 % de ce type de toxines, c'est le cas de la toxine cholérique).
- présentes dans le cytoplasme et sécrétées hors de la bactérie: exotoxines mixtes (toxines des Clostridium).

2) Nature chimique et conséquences

Les exotoxines sont de nature protéique, ceci a plusieurs conséquences sur leur fonctionnement.

Elles sont codées par des gènes et donc transmissibles si les gènes sont portés par des plasmides ou des phages.

Toxine	Microorganismes	Support génétique
toxine tétanique	<i>Clostridium tetani</i>	plasmide
toxine botulique	<i>Clostridium botulinum</i>	phage
toxine diphtérique	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	phage
toxine de Shiga ^c	<i>Shigella dysenteriae</i>	chromosome
vérottoxine	<i>Shigella</i> spp. <i>Escherichia coli</i> (EHEC ^a)	phage
toxine cholérique ^c	<i>Vibrio cholerae</i>	chromosome

Elles sont thermosensibles: elles sont facilement dénaturées par la chaleur et perdent ainsi leur activité toxique.

Elles sont très immunogènes: leur présence dans l'organisme provoque la synthèse d'anticorps anti-toxines, capables de bloquer leur activité toxique.

Ces deux propriétés sont exploitées en vaccination: il est possible de produire des toxines inactives (= anatoxines) par traitement thermique (40°C, pendant 2 semaines) ou chimique (formol ou glutaraldéhyde).

Les anatoxines ne présentent plus de pouvoir toxique, mais elles restent immunogènes et sont donc capables d'induire une réponse immunitaire protectrice (production d'anti-toxines).

3) Niveau de toxicité

Elles ont une activité toxique bien supérieure à tous les poisons chimiques et végétaux connus.

Ex:

	valeur de l'indice de toxicité
Arsenic	0,03
T diphtérique	2 000
T tétanique / botulinique	700 000

Pour évaluer l'activité d'une toxine, on définit 2 paramètres :

- la DMM (Dose Minimale Mortelle) = la plus petite quantité entraînant la mort d'un cobaye.

- la DL50 (Dose Létale 50) = dose pour laquelle 50 % du lot de cobayes est tué.

4) Comparaison endotoxine et exotoxine

Les deux types de toxine apparaissent très différents. Sur le plan physiologique, l'effet toxique de l'endotoxine nécessite une multiplication importante de la bactérie, alors que l'exotoxine, active à très faible dose, agit même si cette multiplication n'a pas eu lieu.

	Endotoxine	Exotoxine
Bactéries responsables	Uniquement Gram négatif	Gram positif et négatif
Localisation	Membrane externe de la bactérie	Extracellulaire (plutôt Gram positif) Intracellulaire (plutôt Gram négatif)
Nature biochimique	Lipidique et polysaccharidique	Peptidique ou protéique
Dose pour être active	Forte	Faible
Effets toxiques	Non spécifiques, choc toxique	Spécifiques, très variés selon les germes
Propriétés immunologiques	Faiblement immunogène, réaction non spécifique et spécifique	Fortement immunogène, réaction spécifique
Utilisation comme vaccin	Très peu	Depuis longtemps nombreuses applications
Traitement par sérothérapie	Non, peut-être dans l'avenir	Oui
Multiplication cellulaire nécessaire	Oui	Non
Instabilité (thermique, sensibilité aux solvants...)	Non	Oui

3. Les mécanismes d'action des exotoxines

Les exotoxines peuvent être classées en fonction de différents critères :

Selon le tissu ou la cellule qu'elles altèrent:

--> les neurotoxines (toxine botulinique ou tétanique) agissent sur le tissu nerveux,

--> les enterotoxines (toxine cholérique, staphylococcique ...) agissent sur les enterocytes

Selon leur effet biologique:

--> les toxines dermonécrotiques,

--> les toxines oedématogènes (cas d'une toxine de *Bacillus anthracis*)

--> les cytolysines ou hémolysines (quand elles lysent les globules rouges en détruisant leur membrane)

Selon leur mécanisme d'action au niveau moléculaire:

--> les toxines désorganisant les membranes,

--> les toxines à activité ADP-ribosyltransférase,

--> les métallo-protéases

--> les superantigènes.

1) La spécificité d'action :

Les exotoxines n'agissent pas sur toutes les cellules. Car elles doivent se fixer pour agir et seules les cellules possédant des récepteurs y sont sensibles.

Ces récepteurs ont des natures chimiques variées:

- phospholipides pour une streptolysine,
- glycolipides tq le ganglioside GM de la toxine cholérique,
- acide N-acétyl neuraminique pour la toxine botulique B
- protéines pour la toxine diphtérique.

2) Les exotoxines à action membranaire

On les appelle le plus souvent cytolysines ou hémolysines. On en compte plus de 90 différentes, provenant de germes très variés comme *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Acinetobacter*...

Le mode d'action de ce type de toxine est de modifier la structure de la membrane plasmique des cellules hôtes.

Différents mécanismes sont possibles: phospholipase, action détergente (tensio-actif), séquestration du cholestérol, création de pores trans-membranaires.

3) Les exotoxines à action intracellulaire

L'internalisation de la toxine

Le mécanisme est bien connu pour les toxines en 2 parties, dites toxines A-B, pour lesquelles le composant B est impliqué dans la pénétration du composant A qui est le seul à entrer dans la cellule et à exercer son activité.

Toxine	Structure
Toxine cholérique	Hétérohexamère [(A ₁ - A ₂)B ₅]
Toxine TL de <i>E. coli</i>	Hétérohexamère [(A ₁ - A ₂)B ₅]
Toxine coquelucheuse	Hétérohexamère (A = S ₁ ; B = S ₂)
Toxine diphtérique	Polypeptide A-B
Toxine Shiga	Hétérohexamère (AB ₅)
Toxine tétanique	Polypeptide A-B
Toxine de la maladie du charbon	Trois protéines indépendantes : A, A' et B

Diversité des toxines A-B.

Fixation Toxine complète sur le récepteur

Phénomène de migration au niveau de la clatrine sous membranaire

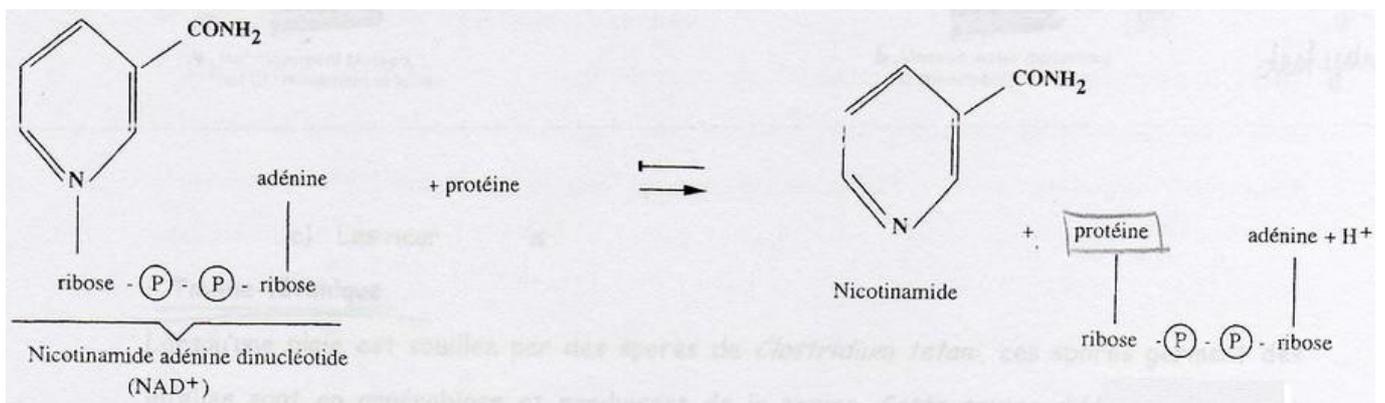
Création d'une vésicule = internalisation par l'endosome

Dissociation de la toxine de son récepteur, dissociation de la toxine en 2 parties A + B suite à l'acidification de la vésicule.

Diminution du pH car acidification = B est donc inséré dans la membrane de la vésicule pour faire passer au travers de la membrane A, afin que A soit ds le cytoplasme

Les exotoxines AbP-ribosylantes

De nombreuses toxines comportent une activité enzymatique qui conduit au transfert de la partie ADP-ribose du NAD (nicotinamide adénine dinucléotide) sur des protéines.



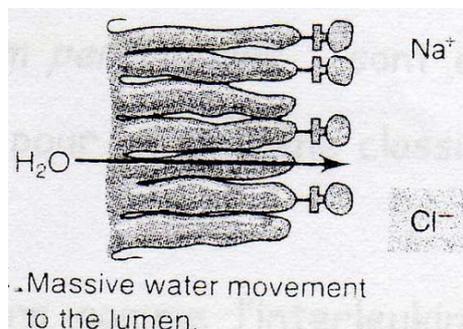
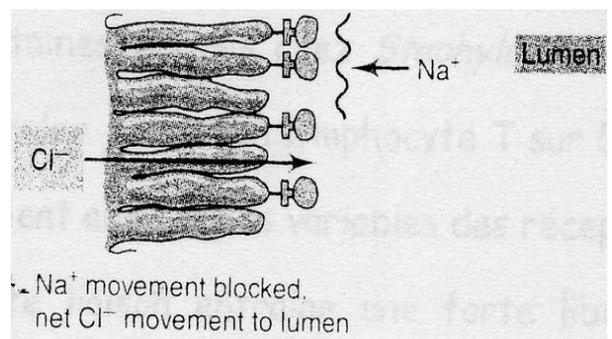
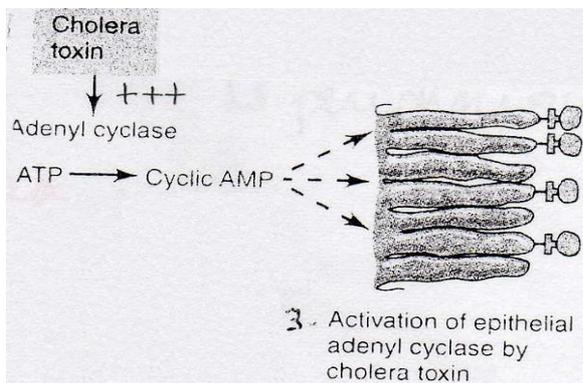
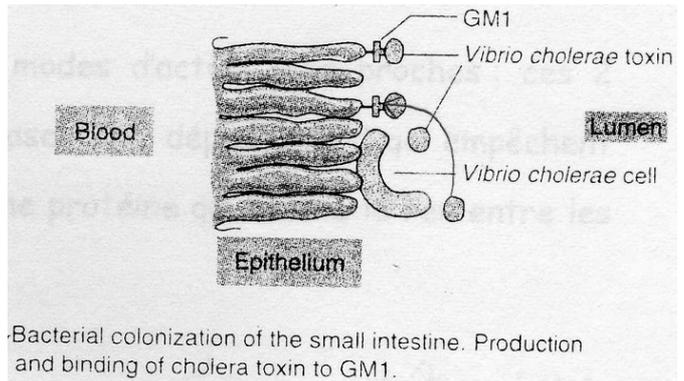
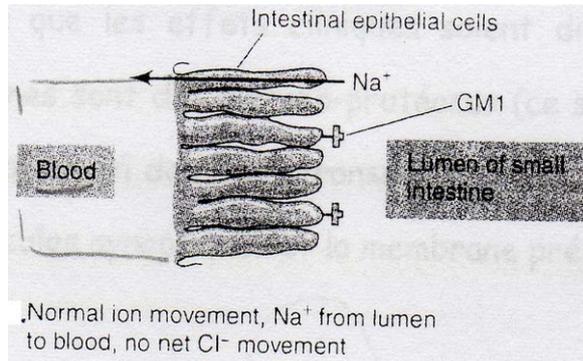
La toxicité de ce type d'exotoxine dépend de 2 facteurs : les cellules sensibles et la protéine ADP-ribosylée par la toxine.

➤ La toxine diphtérique :

Les cellules cibles sont très nombreuses

Agent = *Corynebacterium diphtheriae*, petit bacille G(+), en forme de massue, qui s'associe en forme de palissade.

➤ La toxine cholérique:



Les neurotoxines

➤ Toxine tétanique

Lorsqu'une plaie est souillée par des spores de *Clostridium tetani*, ces spores germent dès qu'elles sont en anaérobiose et produisent de la toxine. Cette toxine diffuse le long des neurones en sens inverse du potentiel d'action et bloque la libération de certains neurotransmetteurs au niveau de fibres inhibitrices de la moelle épinière, produisant une paralysie spastique (crispée).

➤ Toxine botulinique

Lorsqu'une boîte de conserve contaminée par des spores de *Clostridium botulinum* est mal stérilisée, ces spores germent et produisent la toxine dans la boîte. Lors de l'ingestion de l'aliment contaminé, la toxine passe dans le sang et bloque la libération d'acétylcholine au niveau des synapses, ce qui provoque une paralysie flasque.

Bien que les effets cliniques soient différents, les modes d'action sont proches : ces 2 toxines sont des métallo-protéases (ce sont des protéases Zn^{2+} dépendantes) qui empêchent la libération des neurotransmetteurs en hydrolysant une protéine qui assure le lien entre les vésicules synaptiques et la membrane présynaptique.

Les superantigènes

Certaines toxines chez *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens* ... sont capables de stimuler jusqu'à un lymphocyte T sur 5 (contre 1/10 000 pour un antigène classique) car ils se lient aux parties variables des récepteurs.

Cette liaison entraîne une forte libération de médiateurs comme l'interleukine 2 (IL2), l'interféron ou le facteur nécrosant des tumeurs (TNF). Les signes cliniques sont dus proches du choc toxique provoqué par les endotoxines: fièvres, atteintes vasculaires, œdèmes, complications rénales ...